

U.PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Preservação da fertilidade em crianças e adolescentes com cancro

Mafalda Henriques Pereira

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Porto, 2012

Preservação da fertilidade em crianças e adolescentes com cancro

Dissertação de candidatura ao grau de
Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto

Nome: Mafalda Henriques Pereira

Categoria: Aluno 6º ano

Nº de aluno: 061001038

Orientador – Dr. Nuno Louro

Assistente hospitalar em Urologia

Assistente convidado de Urologia

Afiliação – Instituto de Ciências

Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
Hospital de Santo António/Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Ao Dr Nuno Louro pela dedicação, apoio e capacidade de motivar e ensinar,
ao Luís por me ter apoiado ao longo deste percurso com muita paciência e carinho,
aos meus pais e irmã pela confiança nas minhas capacidades,
ao João e amigos pela ajuda preciosa e amizade nos momentos mais difíceis.

Índice

Resumo	v
Abstract	vi
Introdução	1
Objetivos	1
Metodologia	2
Desenvolvimento	2
Terapias oncológicas que afetam a fertilidade	2
Opções de preservação da fertilidade	7
Questões éticas relacionadas com a preservação de fertilidade	10
Impacto no futuro.....	11
Conclusão	12
Bibliografia	13

Índice de Tabelas

Tabela I

Risco de infertilidade após tratamento oncológico para tumores comuns da infância e adolescência (segundo Wallace , 2005) (14)	3
--	---

Tabela II

Agentes de quimioterapia que afetam a espermatogênese segundo hobbie 2008.....	4
--	---

Tabela III

Risco de falência ovárica prematura após tratamento com radioterapia na infância	6
--	---

Tabela IV

Estratégias de preservação da fertilidade	8
---	---

Resumo

Introdução: O aumento progressivo das taxas de sobrevivência dos indivíduos com cancro em idade pediátrica (atualmente cerca de 85%) leva a uma preocupação crescente com os efeitos laterais dos tratamentos efetuados. Uma das questões que assume particular relevância é o efeito destes tratamentos na capacidade reprodutiva das crianças e adolescentes em causa.

Objetivos: Perceber qual o impacto das terapias oncológicas na fertilidade das crianças e adolescentes com cancro, quais as opções disponíveis e em investigação para aquelas que desejem preservar a fertilidade assim como as implicações éticas destes procedimentos.

Metodologia: A pesquisa de artigos foi feita utilizando as bases de dados da Pubmed e Google Scholar e foram incluídas as palavras-chave cancro pediátrico, efeitos laterais, infertilidade, preservação de fertilidade.

Desenvolvimento: A infertilidade pós oncoterapia vai depender do tipo de tumor, idade do paciente e tratamento utilizado, quer este inclua cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Atualmente, são poucas as opções de preservação da fertilidade, embora comecem a surgir novas técnicas de carácter ainda experimental tais como criopreservação de tecido gonadal ou de células da linha germinativa.

Conclusão: Embora nem todos os tratamentos oncológicos levem a infertilidade existe um risco acrescido nas crianças a eles submetidas. É importante que as equipas de profissionais discutam este assunto com os pacientes e familiares e que saibam quais as técnicas disponíveis para preservação da fertilidade adequadas a cada caso. Nos últimos anos houve um avanço nas novas técnicas de preservação de fertilidade criando uma janela de oportunidade essencialmente para crianças em fase pré-pubertária. A maioria destas técnicas é ainda experimental e alguns dos efeitos a longo prazo são desconhecidos. É necessária a criação de equipas especializadas que saibam transmitir de forma clara e explícita todas as opções disponíveis dando espaço às famílias e pacientes para uma decisão ponderada.

Palavras-chave: Preservação fertilidade, crianças, adolescentes, cancro.

Abstract

Introduction There is an increasing surviving rate in childhood adolescent cancer, 85%, which leads to a rising concern about the late effects of these therapies such as their reproductive capability.

Objectives: To know the impact of oncotherapies in children's fertility, the actual and future options for fertility preservation and their ethical issues.

Material and Methods: This review was made using the Pubmed and Google Scholar databases, with the keywords childhood cancer, secondary effects, infertility and fertility preservation.

Discussion: The main risk factors for infertility are the kind of tumor, patient's age and type of treatment either it includes surgery, radiotherapy or chemotherapy. Nowadays there are few fertility preservation options although some new experimental techniques are arising such as germinative tissue cryopreservation.

Conclusion: Despite the increased risk, not all treatments result into infertility. It's important to have a specialized team that knows all fertility preservation options to discuss them with patients and their relatives. In the past few years, experimental techniques came up creating a new hope especially for prepubertal children. Most of those techniques are still experimental and their long-term effects are still unknown. Patients and their relatives can only make a wise decision, if specialized teams know how to deliver a clear message concerning all the patient's available options.

Keywords Fertility preservation, childhood cancer

Introdução

Nos últimos anos, com o avanço da ciência e das opções de tratamento oncológico mais eficazes, a taxa de sobrevivência a longo prazo de crianças com cancro tem aumentado significativamente. Na Europa Ocidental a taxa de sobrevivência a 5 anos é de 70-75% para todos os cancros em idade pediátrica (1) (2). A incidência de tumores na criança e adolescente, segundo dados de 1999-2003 do RORENO- Registo Oncológico Regional do Norte, é de 148/ milhão/ano, com predomínio no sexo masculino. No ano de 2009 foram registados no IPO (Instituto Português de Oncologia) 96 casos de tumores malignos em crianças dos 0 aos 19 anos (3).

Este aumento de esperança de vida acarreta também uma preocupação crescente com os efeitos laterais das terapias oncológicas a longo prazo e posterior qualidade de vida destes pacientes.

Um dos parâmetros de medição da satisfação de qualidade de vida dos sobreviventes está associada à sua capacidade reprodutiva e, sabe-se que um dos efeitos dos tratamentos que envolvem quimioterapia e/ou radioterapia é a infertilidade (4). Existem vários fatores que influenciam a fertilidade tais como, idade, tipo de tumor, local do tumor e o tipo, dose e duração do tratamento quer este consista em cirurgia, radioterapia ou quimioterapia (5).

É por isso importante que a família e os próprios pacientes estejam cientes das consequências futuras destes tratamentos assim como dos procedimentos disponíveis para a preservação da fertilidade. *Pasquale e Caplan* acreditam que para isso, a equipa que acompanha estes pacientes deverá ter formação específica para poder discutir com o paciente o plano de tratamento, o prognóstico e potenciais riscos (6).

Objetivos

Com esta revisão bibliográfica pretende-se perceber qual o impacto das terapias oncológicas na fertilidade das crianças e adolescentes com cancro, quais as opções disponíveis e em investigação para aqueles que desejem preservar a fertilidade assim como as implicações éticas destes procedimentos durante o tratamento e no futuro.

Metodologia

A pesquisa de artigos foi feita utilizando as bases de dados da Pubmed e Google Scholar e foram incluídas as palavras-chave: cancro pediátrico, efeitos laterais, infertilidade, preservação de fertilidade. Foi dada preferência a artigos publicados há menos de dez anos, embora artigos mais antigos tenham sido utilizados face à sua relevância sobre o tema.

Desenvolvimento

Terapias oncológicas que afetam a fertilidade

Infertilidade segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) é definida pela incapacidade de um casal alcançar a concepção ou levar uma concepção a termo após um ano ou mais de relações sexuais regulares, sem proteção contraceptiva. Nas crianças e adolescentes o conceito de fertilidade está correlacionado com a capacidade de realizar a gametogénese. Nos rapazes e jovens adolescentes podemos avaliar esta capacidade através da realização de um espermograma após a terapia oncológica caso o jovem esteja na fase pubertária ou *a posteriori* caso esteja na fase pré-pubertária. Existem alguns parâmetros que parecem ser bons preditores de azoospermia no futuro como os valores de Inibina B, FSH e volume testicular (7) (8) (9). Nas raparigas a sua função reprodutiva está intimamente ligada ao bom funcionamento dos ovários e ao número de folículos assim como à manutenção da anatomia e normal função do útero (10). Alguns dos parâmetros indicadores de futura infertilidade que podem ser avaliados nas crianças do sexo feminino são os valores de FSH e hormona anti-Mülleriana que estão associados a maior risco de atresia dos ovários e também volume e espessura uterina que estão mais associados a risco de abortamento no futuro (11) (12).

Qualquer uma das três principais armas terapêuticas oncológicas atualmente disponíveis, a radioterapia, a quimioterapia e a cirurgia podem alterar a função reprodutiva (13). Estas alterações podem ser devido a lesão do eixo hipotálamo- hipófise ou a lesão direta do tecido gonadal, levando a alterações da fertilidade.

Podemos dividir as terapias que afetam a fertilidade em três grupos: elevado risco, risco médio e baixo risco. Segundo Wallace (14) as principais causas de infertilidade ou subfertilidade, que consiste numa diminuição fertilidade em relação ao normal

mantendo ainda alguma capacidade de concepção sem ajuda médica, estão enumeradas na Tabela I.

Tabela I Risco de Infertilidade após tratamento oncológico para tumores comuns da infância e adolescência (segundo Wallace , 2005) (14)

Baixo risco <20%	Médio Risco	Risco elevado >80%
LLA	LMA	Irradiação Corporal Total
Tumor de Wilms	Hepatoblastoma	Radioterapia pélvica localizada
Sarcomas de tecido mole: estadio I	Osteossarcoma	Quimioterapia em transplante de medula óssea
Tumores das células germinativas (com preservação gonadal e sem Radioterapia)	Sarcoma de Ewing estadio II ou III	Doença de Hodgkin. Tratamento com agentes alquilantes
Retinoblastoma	Neuroblastoma	Sarcomas do tecido mole estadio IV
Tumor cerebral: Trat cirúrgico ou irradiação cranial <24 Gy	Linfoma Não- Hodgkin: tratamento alternado	Sarcoma de Ewing metastizado
	Tumor cerebral: radiação cranio-espinal, radiação cranial >24 Gy	

Nas crianças e adolescentes do sexo masculino

Quimioterapia

Após o início da puberdade as células germinativas entram em constante renovação e diferenciação em espermatozóides, um processo que dura cerca de 67 dias. Esta contínua renovação assegura que existem células germinativas em diferentes fases de desenvolvimento. Por outro lado, na fase pré-pubertária este *turnover* é mais limitado tornando-as mais sensíveis à quimioterapia (10).

No tratamento com quimioterapia são vários os agentes que podem lesar o tecido testicular tais como os agentes alquilantes, nitrosureias e cisplatina. Tanto a monoterapia em doses altas como a terapia combinada podem resultar em diminuição temporária ou permanente da espermatogénese (15). No seu estudo, Fallat (16) verificou que a incidência de azoospermia nestes casos pode variar entre 33 e 90%.

Segundo Hobbie (17), as doses dos diferentes agentes utilizados em quimioterapia que podem afetar a espermatogénese são as enunciadas na Tabela II.

Geralmente após monoterapia com quimioterapia não existe insuficiência das células de Leydig, a taxa de testosterona evolui normalmente, logo estes indivíduos têm uma puberdade normal, mesmo que o seu volume testicular possa estar diminuído (7).

Tabela II Agentes de quimioterapia que afetam a espermatogénese segundo Hobbie 2008

Quimioterapia	
Agente	Dose mínima que afeta espermatogénese
Ciclofosfamida	7g/m ²
Ifosfamida	42-60 mg g/m ²
BCNU e CCNU	1mg/m ² e 500 mg/m ²
Clorambucil	1,4 mg/m ²
Busulfan	600mg/m ²
Procarbazina	4g/m ²
Cisplatina	500 mg/m ²

Radioterapia

Tal como na quimioterapia as células da linha germinativa masculina são bastante sensíveis aos efeitos da radiação. Os efeitos da radiação vão depender da dose, idade do paciente e campo de irradiação (11). Pequenas doses de radiação maiores do que 1,2 Gy podem levar a oligospermia transitória e doses superiores a 4 Gy podem mesmo levar alterações permanentes na espermatogénese. Estas doses são consideradas pequenas mas, na sua maioria, as crianças recebem doses muito superiores durante o tratamento oncológico que variam entre 12 Gy e 24 Gy (17). Sosie (18) denotou que 80% dos pacientes que recebiam Irradiação Corporal Total (ICT) como parte do tratamento para transplante de células estaminais tinham falência gonadal permanente. Segundo Martin e Hildebrang (18) as células de Leydig são menos sensíveis à radiação, sendo necessárias doses maiores do que 20 Gy para que haja alteração da sua função com diminuição da produção de testosterona. Contudo estes valores não são consensuais. No seu estudo, Romerius et al 2011 (19) não evidenciou alterações significativas mesmo após valores de radiação iguais a 40 Gy.

Cirurgia oncológica

Muitas vezes a abordagem cirúrgica também pode levar a infertilidade principalmente quando falamos em tumores que envolvam a região gonadal ou tumores cerebrais que lesem o eixo hipotálamo-hipófise. Nos tumores testiculares, o tratamento na sua maioria consiste em orquidectomia (20) condicionando a fertilidade destas crianças. A excisão de tumores cerebrais que envolvam a região hipofisária ou que estejam na sua proximidade, pode levar a alterações da secreção hormonal de GnRH levando a um hipogonadismo iatrogénico.

Outra possibilidade de induzir infertilidade de forma indirecta são as cirurgias com potencial dano da função sexual, nomeadamente aquelas que interferem com a

ejaculação (por exemplo a linfadenectomia retroperitoneal para tratamento do tumor do testículo) ou com a erecção (por exemplo as cirurgias da cavidade pélvica).

Nas crianças e adolescentes do sexo feminino

Nas mulheres a sua função reprodutiva requer o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise- ovário, ovários e útero, contudo o seu potencial reprodutivo é maioritariamente limitado pelo número de oócitos primordiais (10).

Quimioterapia

Os agentes quimioterápicos têm uma função deletéria sobre a função ovárica podendo levar a uma Falência Ovárica Prematura (FOP) pois têm uma ação essencialmente sobre os folículos ováricos (10). Quanto mais nova for a paciente maior será a sua tolerância a doses mais elevadas de quimioterapia uma vez que possui um maior *pool* de folículos do que uma paciente mais velha (21). Os agentes alquilantes são conhecidos por terem um efeito mais nefasto do que outros agentes quimioterápicos contudo o seu efeito sobre a fertilidade dependerá da dose e duração do tratamento, embora não seja sempre previsível qual a dose exata que provoca FOP (22).

Tal como nos jovens do sexo masculino, os agentes com efeito mais nefasto sobre a gametogénese feminina para Wallace e Meirrow (23) (14)são os agentes alquilantes (a ciclofosfamida, ifosfamida, clometidina, melfalan, procarbazina e clorambucil). A ciclofosfamida é um fármaco não específico e, como tal tem um efeito mais citotóxico para os ovários do que os célula- específicos, uma vez que pode lesar quer células em multiplicação quer em fase de latência (21).

Radioterapia

A radioterapia, ao contrário da quimioterapia já tem um efeito nefasto direto sobre os ovários e útero quer esta inclua ou exclua a zona pélvica (11). O efeito da radioterapia vai depender da idade da paciente, da dose e local da irradiação. Quando a irradiação não inclui a região pélvica muitas vezes tenta-se estimar a quantidade de radiação indireta que atingiu os ovários e útero e, é com base nesta radiação que se estima qual o risco de infertilidade do tratamento oncológico.

Numa revisão feita por Schmidt (21), o risco de FOP após tratamento com radioterapia na infância encontra-se sintetizado na Tabela III.

Num estudo em 1976, observou-se que doses de irradiação total de 20 Gy fracionadas durante 6 semanas em adolescentes e crianças levam a esterilidade (IC 95%) (24). Contudo, num outro estudo (25) verificou-se que a dose que leva a esterili-

zação diminui com a idade da paciente à data do tratamento, sendo esta de 15 Gy para jovens com menos de 20 anos.

Tabela III Risco de Falência ovárica prematura após tratamento com radioterapia na infância

Estudo	Nº pacien-tes	Diagnóstico	Tratamento (Irradiação)	Função gonadal pós-tratamento
Shalet et al	18	Neoplasias abdominais	20-30 Gy abdominal	FOP 100%
Hamre et al	97	LLA	18-24 Gy Cranial	FOP 9%
			18-24Gy cranioespinal± 12 Gy abdominal	FOP 49%
				FOP 93%
Wallace et al	38	Tumor de Wilm	20-30 Gy abdominal	FP 71%
	15	Outros tumores abdominais	20-30 Gy flanco	FOP 26%
Schuck et al	10	Tumores abdominais	15-60 Gy 2 ovários	FOP 90%
	8		38-56 Gy zona pélvica	FOP 88%
	19		12-54 Gy um ovário	FOP 47%

LLA, Leucemia linfóide aguda, FOP, falência ovárica prematura, FP falência pubertária

Somente doses inferiores a 4 Gy é que não estão associadas a um risco aumentado de subfertilidade. Nas mulheres que tenham tido cancro na infância e que tenham recebido irradiação no útero até 25 Gy, a probabilidade de gravidez espontânea é muito rara embora não seja impossível. Doses únicas parecem ter um impacto mais negativo do que doses fracionadas (11).

Sabe-se também que a irradiação cranial, muito utilizada nos tratamentos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pode afetar o eixo hipotálamo-hipófise, levando em alguns casos a alterações do seu funcionamento causando amenorreia, infertilidade e defeitos na fase lútea (10). Radiação superior a 40 Gy poderá resultar em hipogonadismo hipogonadotrópico (26) com uma baixa dos níveis de FSH e LH compatível com deficiência de GnRH (27).

Cirurgia oncológica

Nas raparigas os tumores podem atingir os ovários, útero ou trompas quer estes sejam tumores primários ou secundários exigindo uma abordagem cirúrgica que muitas vezes pode levar à excisão de uma ou várias destas estruturas diminuindo assim a fertilidade das pacientes. Também nos tumores cerebrais a cirurgia pode levar a infertilidade, principalmente se estes se localizarem próximos ou na região hipotálamo-hipófise. A destruição desta estrutura vai levar a alterações da secreção de hormonas gonofotróficas e posterior hipogonadismo.

Opções de preservação da fertilidade

Dependendo das diferenças na apresentação clínica da doença, o tratamento esperado, a idade do paciente e o tempo disponível antes do início da terapia oncológica, cada caso deverá ser orientado de forma individualizada no que diz respeito às opções para preservação da fertilidade (28). É por isso importante definir a quem e quando devem ser propostas opções de preservação de fertilidade. Atualmente existem linhas de orientação publicadas pela *Sociedade de Fertilidade Britânica* (29) e pela *Sociedade Europeia de Reprodução e Embriologia Humana* num esforço conjunto para que haja uma preocupação para a preservação da fertilidade nas diversas doenças. A *Sociedade Americana de Oncologia Clínica* (ASCO) (13) recomenda que os oncologistas devem discutir a questão de possível infertilidade e preservação da fertilidade com todos os pacientes tratados durante o seu período reprodutivo e que esta discussão deverá ocorrer o mais cedo possível.

Atualmente as principais estratégias de preservação da fertilidade estão enunciadas na Tabela IV (5).

A idade surge como um importante fator delimitador das terapêuticas que podem ser oferecidas, uma vez que estas dependem do estadio de desenvolvimento pubertário. Assim podemos dividir os pacientes em dois grandes grupos: os que estão em fase pré-pubertária e aqueles que estão em fase pós-pubertária.

Nas crianças do sexo masculino em fase pré-pubertária a única opção de preservação de fertilidade poderá consistir na proteção testicular contra a radiação durante a radioterapia e a criopreservação de tecido testicular. A criopreservação testicular é oferecida em alguns centros mas é ainda considerada uma técnica experimental. Uma das possibilidades futuras desta técnica consiste na maturação *in vitro* de espermatozónias em espermatozóides ou transplante de células germinativas para tecido testicular nativo. Embora esta técnica pareça ser a mais segura e tenha demonstrado sucesso em alguns estudos (30) (31) ainda são desconhecidos alguns dos efeitos a longo prazo.

Para rapazes na fase pós-pubertária a criopreservação de esperma é uma técnica implementada e consensual como método de preservação da fertilidade. Normalmente são recolhidas três amostras separadas por 48 h. A coleção do esperma deve ser feita antes do início do tratamento para assegurar uma melhor integridade do DNA (5).

Nas crianças do sexo feminino algumas das hipóteses de preservação da fertilidade incluem proteção dos ovários quer por aplicação de material protetor, quer por transposição ovárica, criopreservação de tecido ovárico ou criopreservação de oócitos

imaturos e a proteção farmacológica dos ovários através da supressão de gonodotrofia endógena usando análogos (GnRH-a). Os únicos tratamentos não experimentais são a transposição ovárica e a proteção gonadal contra a radiação (11) (32).

Tabela IV Estratégias de preservação da fertilidade

Grupo de pacientes	Técnicas aprovadas	Técnicas experimentais	Tempo requerido	Procedimento requerido
Rapazes pré-pubertários	Nenhuma	Criopreservação de tecido testicular	Mínimo (<1 d)	Remoção cirúrgica de tecido testicular
Raparigas pré-pubertários	Nenhuma	Criopreservação de tecido ovárico	Mínimo (<1 d)	Remoção cirúrgica de tecido ovárico
Raparigas pré-pubertários, ou mulheres adultas	Ooforexia		Mínimo (<1 d)	Movimentação cirúrgica dos ovários de plano de irradiação
Homens Adultos	Criopreservação de esperma	Criopreservação de tecido testicular	Criopreservação de esperma: 3 coleções, uma a cada 48 h Tecido testicular <1 dia	Coleção de esperma via masturbação Remoção cirúrgica de tecido testicular
Mulheres adultas	Criopreservação de embriões	Criopreservação de oócitos	Criopreservação de embrião/oócito- 2-3 semanas	Estimulação ovárica; fecundação de oócito, remoção de ovo
		Criopreservação de tecido ovárico	Mínimo (<1 d)	Remoção cirúrgica de tecido ovárico
		Supressão ovárica	Nenhuma: fármacos podem ser administrados imediatamente	

A criopreservação de tecido ovárico, embora seja um procedimento em fase experimental, é a única opção de preservação de fertilidade em jovens em fase pré-pubertária. Esta técnica consiste na extração cirúrgica de tecido do córtex do ovário, representando uma forma de preservar milhares de folículos primordiais simultaneamente. Esta técnica existe desde 1996 (33). A sua maior limitação é a fraca sobrevivência do estroma ovárico e a dificuldade na recuperação e utilização desse mesmo tecido (5). Este tecido depois de conservado pode ser transplantado para a paciente anos mais tarde. Donnez (34) refere ter efectuado 11 reimplantações todas elas tendo recuperado a sua função ovárica. Normalmente esta reimplantação é feita na região

pélvica. Um dos riscos associados a esta técnica é a reintrodução de células malignas (5).

Um outro método é a criopreservação de oócitos, sendo que esta técnica só pode ser oferecida a jovens após a puberdade. Este procedimento exige uma estimulação ovárica prévia para obter oócitos maduros e muitas vezes as pacientes podem não ter tempo suficiente para completar o ciclo de estimulação antes de iniciarem o tratamento oncológico (28). Estudos demonstram que a taxa de sucesso de gravidez varia entre 8 e 33% (35) (36). A fragilidade dos oócitos ao processo de congelamento está relacionada com a baixa taxa de sucesso desta técnica. Mais avanços na técnica de criopreservação poderão torná-la numa excelente alternativa não só para jovens adolescentes mas também para mulheres adultas.

Uma outra técnica para jovens em fase pós-pubertária é a supressão ovárica, normalmente usada quando a paciente não tem tempo para realizar estimulação ovárica antes do tratamento oncológico. O sucesso desta técnica e eventual benefício ainda é muito controverso, existindo muito poucos estudos que o demonstrem. Contudo existem novos fármacos em desenvolvimento que no futuro poderão ser utilizados para bloquear a morte celular das células germinativas induzida pela radio e a quimioterapia (37).

A cirurgia oncológica conservadora é também um método de preservação de fertilidade. Na cirurgia da parte ginecológica e urológica têm surgido novas técnicas tendo em vista a preservação dos órgãos reprodutores sem comprometer a sobrevivência dos pacientes. São candidatos a este tipo de procedimento pacientes com tumores bem diferenciados, de baixo grau, em estadio inicial com ou sem potencial maligno (28).

Por fim, a transposição ovárica é um método bastante importante mas com algumas limitações, pois só se aplica a jovens que sejam submetidas a radioterapia pélvica. Necessita de intervenção cirúrgica que pode ser feita por via laparoscópica ou aquando a intervenção cirúrgica para tratamento. A probabilidade posterior de gravidez varia entre 60 e 89% (38).

Embora exista consenso entre os oncopediatras que o tema da preservação da fertilidade seja discutido com os pacientes, principalmente no que diz respeito a criopreservação de esperma em crianças adolescentes, muito poucos realmente o fazem (20-25%) (39).

Questões éticas relacionadas com a preservação de fertilidade

O principal objetivo dos métodos descritos anteriormente é preservar a fertilidade nas crianças e jovens adolescentes para que estes possam decidir mais tarde na sua vida se querem ter descendência. Como já foi referido anteriormente, este tema não é trivial e a perda de capacidade reprodutiva para muitos pode ser devastadora (40).

Existem várias barreiras relacionadas com a preservação da fertilidade e muitas vezes os clínicos têm algumas dificuldades em discutir este tema com os pacientes, ou devido a falta de conhecimento por parte do clínico sobre as técnicas disponíveis, ou pela dificuldade em transmitir as informações aos pacientes (41) (42).

Contudo, a prática destes procedimentos levanta diversas questões éticas. Uma delas está relacionada com o carácter experimental da maior parte destes procedimentos existindo muitas incertezas acerca dos riscos a eles associados (43) (44) (45). Como procedimentos experimentais estes só devem ser oferecidos quando estão reunidas as condições apropriadas num contexto de conduta de investigação. Isto inclui a obtenção da aprovação institucional e o uso de um consentimento informado que explicita de forma clara todos os riscos e potenciais benefícios do procedimento a um nível que os pacientes possam compreender (40).

Quando falamos em crianças ou adolescentes temos que ter em atenção que são pacientes com uma menor autonomia e com uma capacidade diminuída de compreender os riscos e benefícios de objetivos de investigação e também não têm a possibilidade de fornecer um consentimento informado para estudos de investigação, requerendo uma proteção especial (40) (46) (47). Nestes casos o consentimento é dado pelos pais e, embora os pais sejam competentes para o darem, muitas vezes a situação pode ser muito complexa quer clínica quer emocionalmente (48). Contudo é importante obter sempre que possível a opinião da criança ou adolescente sobre este tema (49). Num estudo feito sobre abordagem da fertilidade em adolescentes e jovens adultos com cancro, os pais reforçaram a importância de “*pensar no futuro*” (50). Apoio e aconselhamento por pessoas externas aos programas de investigação deverá ser oferecido às famílias que considerem participar nestes programas (51). Para contornar alguns dos obstáculos envolvidos na obtenção de um consentimento informado este poderá ser feito em fases. Quando dividido em duas fases, uma primeira poderá consistir na autorização de colheita de gâmetas ou tecido gonadal e a sua conservação, feita pelos pais, deixando para uma outra fase, já na adultícia, um outro momento em que o paciente decide o que fazer com esse material colhido (52). Com este método

torna-se mais difícil o uso inapropriado destes materiais *post mortem*, pois os pais só têm poder de decisão sobre o armazenamento e não sobre a utilização uma vez que a lei é pouco clara sobre a utilização de gâmetas quando o dador morre. Desta forma o dador assegura que não é feita nenhuma utilização de gâmetas que o próprio não tenha previsto (52).

É também importante assegurar que nenhuma criança seja impelida a participar em investigação pediátrica nem que seja privada de receber os benefícios que podem advir da investigação devido ao seu estado vulnerável (49).

Impacto no futuro

Nos sobreviventes de cancro na infância ou adolescência há uma preocupação com a existência de anomalias congénitas, alterações genéticas e aumento de risco de cancro na sua descendência. Num estudo que comparou 2,198 descendentes de sobreviventes de cancro tratados na infância entre 1945 e 1975 comparados com 4,544 descendentes de um grupo controle não existia diferença na proporção de descendentes com síndromes citogenéticas, defeitos genéticos únicos ou malformações simples (53). Outros estudos também confirmam estes dados não evidenciando nenhum risco acrescido para os descendentes de adultos que tiveram cancro na infância (54). Contudo estas gravidezes resultaram na sua maior parte de reproduções medicamente assistidas (RMA's). Atualmente ainda não se sabe qual o impacto de contornar o processo de seleção natural da reprodução normal, nem os efeitos de RMA na complexa cascata das interações moleculares do desenvolvimento embrionário. Estudos recentes ainda não identificaram riscos aumentados nos descendentes de técnicas de RMA após estas novas formas de preservação de fertilidade como a criopreservação de tecido ovárico ou de oócitos (6) (40) (55). Contudo, o número de pacientes envolvidos nestes estudos é baixo, limitando o poder de deteção de riscos adversos, apresentando também, um seguimento curto sendo os riscos a longo prazo desconhecidos.

Um outro aspeto relevante associado às técnicas de preservação de fertilidade é o custo que estas acarretam. Como a maior parte destes procedimentos é ainda experimental existem poucos dados e estudos. A única técnica que está melhor documentada é a criopreservação de esperma. Os custos associados a esta técnica variam bastante de país para país e de instituição para instituição. Face ao carácter experimental de maior parte destes procedimentos, o seu custo elevado poderá também ser um fator influenciador na decisão dos pacientes (42).

Conclusão

Embora nem todos os tratamentos oncológicos afetem a fertilidade existe um risco acrescido de infertilidade nas crianças em questão. É importante que as equipas de profissionais de saúde discutam este assunto com os pacientes e familiares e que saibam quais as técnicas disponíveis para preservação da fertilidade adequadas a cada caso. Nos últimos anos tem existido um grande avanço nesta área criando uma nova janela de oportunidade essencialmente para crianças em fase pré-pubertária. Contudo, a maior parte destas técnicas é ainda experimental e alguns dos efeitos a longo prazo são desconhecidos.

As crianças são um grupo muito especial que merece alguns cuidados principalmente pela sua falta de autonomia e capacidade de compreensão sobre todos os riscos destas novas técnicas. É necessária a criação de equipas especializadas que saibam transmitir de forma clara, efetiva e explícita todas as opções disponíveis de preservação da fertilidade dando espaço às famílias e pacientes para uma decisão ponderada e consciente.

Apesar de não se saberem ao certo os seus efeitos a longo prazo, as novas técnicas trazem uma esperança na melhoria da qualidade de vida a longo termo dos sobreviventes de cancro na infância e adolescência.

Bibliografia

1. Gatta G CRea. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2002;; p. 1767-1772.
2. Edgar AB MosoccMea. Long-term follow-up of survivors childhood cancer. *Endocr Dev*. 2009; 15: p. 159-180.
3. Registo Oncológico 2009. Porto;; 2009.
4. Edgar AB MMKWB. Long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Endocr Dev*. 2009;; p. 150-180.
5. Jensen JMDCC. Fertility Preservation. *Mayo Clinic Proc*. 2011; 86(1): p. 45-49.
6. Pasquale P CA. Ethical issues surrounding fertility preservation in cancer patients. *Clin Obst and Gynec*. 2010; 53(4): p. 717-726.
7. Berger CTO. Fertilité et fecondité après chimiothérapie pour cancer dans l'enfance. *Archives de Pédiatrie Elsevier Masson*. 2010;; p. 922-923.
8. Schmiegelow M LSPHea. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin End Metab*. 2001; 86: p. 2446-2452.
9. Romerius P SOMCRTea. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: p. 4180-4186.
10. Knopman J,PE. Surviving childhood and reproductive-age maliganacy: effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncology*. 2010;; p. 11:490-498.
11. Sudour HMea. Fertility and Pregancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *J Radiation Oncology Elsevier*. 2010;; p. 867-8-73).
12. Hawkins MM SR. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors:Probable effects of abdominal irradiation. *Int J cancer*. 1989;; p. 43:339-402.
13. Lee S SLPAPPWWea. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in People Treated for Cancer. *Clinical Oncology*. 2006; 24(16): p. 2917-2931.
14. Wallace WARID. Fertility preservation for young patients with cancer:who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;; p. 6:922.
15. Magelssen H BMFS. The effects of cancer and cancer tumors on male reproductive funtion. *National Clinical Practise of Urology*. 2006; 11: p. 312-322.

16. Fallat ME HJ. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008;; p. 121:1461.
17. Hobbie Wea. Fertility Concerns for young males undergoing cancer therapy. *Seminars in Oncology Nursing*. 2009;; p. Vol 25 no4 245-250.
18. Martin Hb HKYea. An Increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. .
19. Romerius P,SOMea. Sperm DNA Integrity in Men Treated for Childhood. *American Association for Cancer Reaserch*. 2011;; p. November.
20. J V. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children. *Journal of Urology*. 2001; 165(6): p. 2280-2283.
21. Schmidt KT LEACAA. Risk of ovarain failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a maligant disease. *J Obstetrics an Gynaecology*. 2009;; p. 163:174.
22. Jadoul P DMDJ. Fertility Preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Human Repro*. 2010; 16(6): p. 617-630.
23. Meirow D. Reproduction post-chemotherpy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrionol*. 2000;; p. 169;123-131.
24. Lushbaug CC CG. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer*. 1976;; p. 37:1111-20.
25. Brougham MF WW. Subfertility in children and yound people treated for solid and heamatological malignancies. *Br J Haematol*. 2005;; p. 131:143-155.
26. Stensvold E MHOI. Fertility-preserving measures for girls and young womne with cancer. *Tidsskr Nor legeforen*. 2011; 151(131): p. 1429-1432.
27. Constine L WPea. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *New England Journal of Medecine*. 1993; 328(2): p. 87-94.
28. Rodriguez-Wallberg K. Fertility Preservation Medicine: Options for Young Adults and Children with Cancer. *Journal Pediatric Hematology- Oncology*,. 2010;; p. Vol 32, Number 5, pp 390.
29. Society MwgcbBF. A strategy forfertility services for survivors of childhood cancer. In *Fertility Services and Cancer Survivors*; 2003.
30. Bahadur G CRRD. Testicular tissue cryopreservation in boys. Ethical and legal issues. *Human Reprod*. 2000; 15: p. 1416-1420.

31. Keros V HKBBa. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Human reprod.* 2007; 22: p. 1384-1395.
32. Meistrich L SG. Hormonal suppression in males and females. *Reproduction.* 2008;; p. 136:691-701.
33. Hovatta O SRKTea. Cryopreservation of ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Human reprod.* 1996;(45): p. 1547-1553.
34. J D. Advances in fertility preservation for children and adolescences with cancer. Brussels;; 2011.
35. Yang D ea. Live births after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvest before cancer treatments. *Fertil Steril.* 2007;(PubMed 174118837): p. 1469.
36. Borini A ea. Clinical Outcome of oocyte cryopreservation after slow cooling with a protocol utilizing a high sucrose concentration. *Hum Reprod.* 2006; 21(1): p. 512-517.
37. Zelanski MB MMIMea. Intraovarian delivery of sphingosine-1-phosphate (SIP) agonist, FTY720, prior to ovarian X-irradiation yields fertilization, embryonic development and pregnancy in rhesus monkeys. *American Society for Repro Med.* 2008;; p. Suppl S1.
38. Yap JK DM. fertility preservation in female cancer survivors. *J Obst and Gynae.* 2007; 27(390-400).
39. Chong A GAPA,NP. A Cross Canada Survey of Sperm Banking Practices in Pediatric Oncology Centers. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;(552010): p. 1356–1361.
40. Pasquale P BSCA. Ovarian Tissue Preservation and Future Fertility: Emerging Technologies and Ethical Considerations. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2005; 34: p. 106-110.
41. Knapp C QG. Healthcare Provider Perspectives on Fertility Preservation for Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2010; 156: p. 391-401.
42. Kohler T KLea. results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assit Reprod Genet.* 2011; 28: p. 269-277.
43. Oktay K SM. Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. *Hum Reprod.* 2004; 19: p. 477-480.
44. Revel A SJ. Ovarian tissue banking for cancer patients: is ovarian cortex cryopreservation presently justified? *Hum Reprod.* 2004; 19: p. 14-19.

45. S K. Ovarian tissue banking for cancer patients. To do or not to do? Hum Reprod. 2003; 18: p. 1759-1761.
46. Gynaecologists RCoOa. Working report on the storage of ovarian and pre-pubertal testicular tissue. London (UnitedKingdom); 2002.
47. J B. Research in children. Crit Care Med. 2003; Suppl(31): p. S131 – 6.
48. Andres M CV. preservacion de la fertilidad en ninos y adolescentes concáncer:situación actual y perspectivas futuras. Anales de pediatria. 2009; 71(5): p. 440-446.
49. Dollin G ea. Medical hope , legal pitfalls: Potential Legal issues in the Emerging field of Oncofertility. Cancer Treat Res. 2010; 156: p. 11-134.
50. Nagel K CJWLNLM. Collaborative multidisciplinary team approach to fertility issues among adolescent and young adult cancer patients. International J Nur Pract. 2009; 15: p. 311-317.
51. Batzer F HJCA. Postmortem parenthood and the need for a protocol with posthumous sperm procurement.. Fertil Steril. 2003; 79: p. 1263-1269.
52. DM D. Ethical issues in fertility preservation for adolescent cancer survivors: oocyte and ovarian tissue cryopreservation. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004; 17: p. 97-102.
53. Winther JF BJJMJea. Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study. Am J Hum Genet. 2004;(6): p. 1282-1285.
54. Byrne J RSSSea. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. Am J Hum Genet. 1998; 1(62): p. 45-52.
55. Sankila R OJAHea. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. N Engl J Med. 1998; 338: p. 1339-44.
56. Sosie GSNCA,ea. Non Malignant late effects after allogenic stem cells transplantation.. Blood. 2003;; p. 3373-3385.
57. Tangir J ZDMWSP. Reproductive Function After Conservative Surgery and Chemotherapy for Malignant Germ Cell Tumors of the ovary. Elsevier. 2003; 101(2): p. 251-257.